

ASOCIACION DE INMUNODEFICIENCIA CELULAR PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE Y ENFERMEDAD DE STILL EN UN PACIENTE

Ignacio Salom Echeverría, Jorge Vargas Marín**, Mario Chinchilla Cooper*, Jorge Mora Duarte*,
José E. Mangel León*, Fernando Brenes Pino**, Joaquín Solano Calderón***
Jorge E. Fonseca González***, Cesar Bonilla Esquivel*****

RESUMEN

Se discute un caso clínico en el que se estableció el diagnóstico en vida del paciente de Inmunodeficiencia Celular, Porfiria Aguda Intermitente y Enfermedad de Still. Se presentan datos anatomopatológicos que contribuyen a confirmar los diagnósticos planteados. Se comenta la posible asociación fisiopatológica de las tres entidades.

El diagnóstico del Síndrome de Wiscott-Aldrich se plantea como posibilidad ya que aunque el paciente cursó con la triada característica de infección por gérmenes oportunistas, trombocitopenia y eczema severo, estos datos no se presentaron de acuerdo al patrón cronológico descrito para esta entidad. [Rev. Cost. Cienc. Med. 1987; 8(2):65-68].

INTRODUCCION

La homeostasis de la respuesta inmunológica es necesaria para la defensa adecuada del huésped a la infección. La respuesta inmunológica humoral predomina contra aquellas infecciones por microorganismos de hábitat extracelular, mientras que la respuesta inmune celular es necesaria en la defensa contra microorganismos intracelulares (7, 9). En el primer tipo de respuesta participan linfocitos "B", que cuando maduran a plasma células sintetizan y liberan altas concentraciones de anticuerpos (inmunoglobulinas), capaces de neutralizar, opsonizar y activar la cascada del complemento, como mecanismo para eliminar el germen invasor o sus toxinas. La respuesta inmunológica celular, de-

pendiente de subpoblaciones de linfocitos "T", T citotóxicos, T de hipersensibilidad tardía, destruye células parasitadas por microorganismos, o estimula a células fagocíticas respectivamente, favoreciendo la eliminación intracelular de microorganismos (9). Una separación definitiva de ambos sistemas de respuesta no es posible, ya que linfocitos "T" participan facilitando algunas formas de respuesta humoral y los anticuerpos llegan a ser complementarios de la respuesta celular. Otras células se agrupan dentro de la llamada tercera población (NoT-NoB), entre ellas las células K (asesinas) y las NK (asesinas naturales) que participan en los mecanismos de defensa antiviral (7). Alteraciones en cualquiera de estos mecanismos de respuesta producen inmunodeficiencias y cuando se desconoce una causa externa (por ejemplo, el tratamiento inmunosupresor), se definen como inmunodeficiencias primarias. La Organización Mundial de la Salud, a través de un grupo de expertos, ha publicado una clasificación agrupando estas enfermedades en tres grandes grupos:

- A. Defectos predominantemente de anticuerpos
- B. Defectos predominantes de la inmunidad mediada por células
- C. Inmunodeficiencia asociada con otros defectos (9).

En el grupo C, el síndrome de Wiscott-Aldrich está asociado a la ausencia de una glicoproteína de 115.000 daltons en la membrana de los linfocitos T y se caracteriza por eczema severo, trombocitopenia y susceptibilidad a infecciones por gérmenes oportunistas (8, 10, 13).

En el presente artículo reportamos un caso de inmunodeficiencia, por un defecto cuantitativo y cualitativo de linfocitos T, asociado a Porfiria Aguda Intermitente ya Enfermedad de Still (12). No existe en la literatura médica ningún reporte previo de un caso similar.

* Sección de Medicina, Hospital México, San José, Costa Rica.

** Servicio de Patología, Hospital México, San José, Costa Rica.

*** Laboratorio Clínico y de Inmunología, Hospital México, San José, Costa Rica.

**** Laboratorio Clínico, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José, Costa Rica.

PACIENTE Y METODOS

J. P. V. paciente masculino de 15 años de edad, con antecedentes heredofamiliares de asma. Hermana fallecida a la edad de 12 años con el diagnóstico de Enfermedad Granulomatosa Crónica y meningitis séptica. La abuela paterna falleció a los 40 años presentando cuadros recurrentes de dolor abdominal, sin haberse podido precisar en esa época el diagnóstico.

A la edad de 3 años al paciente se le diagnostica desnutrición en I grado anemia ferropénica y cuadros infecciosos broncopulmonares a repetición; dos años después cursó con cuadro de cuatro meses de evolución de dolor en grandes articulaciones, con flogosis a nivel del tobillo derecho. En el laboratorio se documentó una velocidad de eritrosedimentación (VES) de 44 mm/h (Westergreen), anemia normocítica normocrónica, leucograma y plaquetas normales factor reumatoide negativo (Waller Rose), electroforesis de proteínas con aumento policlonal de la fracción gamma (1.82 gr/100 cc) (normal 0.44 - 1.52 gr/cc). El estudio del líquido de la articulación tibio-tarsiana derecha fue reportado como inflamatorio tipo II. La biopsia de membrana sinovial demostró una inflamación crónica. La radiografía muestra marcada osteoporosis con disminución de los espacios interarticulares y esclerosis subcondral. Se hizo el diagnóstico de Enfermedad de Still, iniciándose terapia con anti-inflamatorios no esteroidales. La sintomatología articular desaparece 4 años después. Durante su control en la Consulta Externa de Reumatología, se diagnosticó herpes simplex tipo I labial severo.

Por cuadro de exacerbación del herpes tipo I en mucosa oral se interna para manejo y estudio a los 14 años de edad, obteniéndose el antecedente de eczema severo retroauricular y perinasal de los 6 a los 8 años de edad. A la exploración presenta adenopatías múltiples, axilares, cervicales e inguinales y acné facial.

Los estudios de laboratorio revelan: anemia normocítica normocrónica, anisocitosis de plaquetas, electroforesis de proteínas con hipergamaglobulinemia, que en inmunodifusión radial mostró ser a expensas de IgG en 3.94 mg%, los niveles de IgM e IgA fueron normales. IgG antitoxoplasma (+) 1:2048 en forma persistente.

Se demostró una disminución franca (22% de linfocitos T, N=-40-60) en los linfocitos T en la sangre periférica por el método de las rosetas E, con un aumento en las rosetas EAC (linfocitos B del 50%, N=20-30%). Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía son negativas para

tres antígenos: PPD-candidina y toxoplasmina (-5mm con lectura a las 48 horas). La transformación blástica de linfocitos a fitohemaglutina está disminuida, para un índice de estimulación de 4.24 para el paciente y 11.5 para el control normal del laboratorio. Por mejoría clínica se externa y se decide mantener con tratamiento profiláctico de trimetoprim-sulfametoxazol, por vía oral, con control en Consulta Externa de Inmunología Clínica e Infectología. donde evolucionó sin problemas. Un año después, presentó un cuadro agudo de cólico abdominal intenso en epigastrio, de 72 horas de evolución asociado a vómitos de contenido alimentario, sin fiebre, con convulsiones tónico-clónicas focales motoras en hemicara y antebrazo derecho y secundariamente generalizadas, disfonía, pérdida de la fuerza muscular en las cuatro extremidades -cuadruplejía flácida con arreflexia- finalmente, coma profundo, apnea, paro cardio-respiratorio y fallece.

Del laboratorio y gabinete en el episodio final se obtienen los siguientes resultados: Sodio 126 mEq/L., potasio 2.5 mEq/L., nitrógeno ureico 33 mg dl, creatinina 1.9 mg dl., hemoglobina: 9 gs/dl, hematocrito 33 mg/dl. leucocitos 12.000. mm³, bandas 20%, segmentados 67%, linfocitos 9%, monocitos 4%, granulación tóxica en polimorfonucleares. Plaquetas 18.000-60.000/ mm³, con anisocitosis.

La orina mostró leucocituria marcada, 10 eritrocitos por campo 450 x, con cilindros granulosos y pocos leucocitarios. El urocultivo fue (+) por más de 100.000 colonias, sin poder identificar el germen.

El líquido céfalo-raquídeo fue normal, el electroencefalograma se mostró lento y desorganizado en forma difusa y la tomografía axial computarizada de cerebro no mostró ningún tipo de lesión.

La sospecha clínica de porfiria aguda intermitente se corroboró con el estudio cualitativo de porfobilinógeno en orina, (método de Watson Schwartz) que fue intensamente positivo.

A la familia del paciente se le practicó estudios por inmunodeficiencia de linfocitos T y porfiria aguda intermitente, resultando normales todas las valoraciones.

El estudio anatomopatológico demostró en este paciente tres tipos de lesiones:

1. Infecciosas,
2. Relacionadas con síndrome de inmunodeficiencia
3. Lesiones producidas por la crisis de porfiria aguda intermitente.

1. Lesiones infecciosas:

- a. Los pulmones muestran múltiples focos de bronconeumonía con severo componente hemorrágico.
- b. Lesiones granulomatosas pulmonares sin evidencia de necrosis ni del agente etiológico. En la vecindad de las mismas hay focos de fibrosis y de inflamación crónica intersticial.
- c. La próstata muestra abscesos múltiples
- d. El hígado muestra focos de necrosis del parénquima hepático, y cambios compatibles con "hepatitis reactiva".

2. Lesiones asociadas con síndrome de inmunodeficiencia:

- a. El bazo muestra disminución de la pulpa blanca, con desaparición de la vaina linfocitaria periarteriolar (zona T-dependiente).
- b. Los ganglios linfáticos abdominales y mediastinales también muestran depleción de las zonas timo-dependientes (zona cortical profunda o para-cortical).
- c. El timo pesa 12 gramos. El estudio histológico muestra numerosos cambios regresivos de los corpúsculos de Hassal.

3. Lesiones producidas por la crisis de Porfiria Aguda Intermitente

- a. El cerebro aparece aumentado de peso (1300 gramos) y de volumen, con evidencia macroscópica de edema cerebral.
- b. La corteza cerebral, el uncus y el ángulo izquierdo muestran múltiples zonas izquémicas, que histológicamente corresponden a áreas de desorganización y necrosis neuronal.

COMENTARIO

La evolución clínica, los datos de laboratorio y gabinete, así como el estudio anatomopatológico en este paciente, permiten hacer los diagnósticos de Enfermedad Still, Inmunodeficiencia de Linfocitos T y Porfiria Aguda Intermitente.

El interés fundamental en reportar este caso es el de tratar de establecer una correlación entre estas tres entidades, y por el hecho de que se desconoce de la literatura algún reporte de un caso similar.

La deficiencia cuantitativa de linfocitos T, documentada por el método de rosetas E y los datos anatomopatológicos de depleción de linfocitos en áreas "T" dependientes, y la disminución de la respuesta a mitógenos "in vitro", con anergia

a distintos antígenos en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía, permiten establecer el síndrome de Inmunodeficiencia.

El paciente cursó con la tríada diagnóstica del Síndrome de Wiskott-Aldrich, de eczema, trombocitopenia, susceptibilidad a infecciones por gérmenes oportunistas; sin embargo, estos datos generalmente se recogen en estos enfermos en los primeros meses de vida (9). El eczema, en nuestro paciente apareció a los 6 años de edad y la trombocitopenia hasta el episodio final. Las infecciones broncopulmonares a repetición aparecen en el presente caso a la edad de 3 años y el herpes simple fue también de aparición tardía. Es posible plantear la posibilidad de que la trombocitopenia del episodio final estuviera asociada más bien al cuadro séptico; sin embargo, la anisocitosis de plaquetas se reporta desde los 8 años de edad, esa vez sin asociación a procesos infecciosos.

Estos datos, aunados a la disminución progresiva de linfocitos T y a la depleción de linfocitos en áreas T-dependientes en el bazo y ganglios linfáticos, nos orientan a un Wiskott-Aldrich atípico, o en su defecto, a una inmunodeficiencia de linfocitos T.

Esta alteración de la homeóstasis inmunológica, permite plantear una asociación con a Enfermedad de Still (12). Desconocemos a expensas de cuál subpoblación de linfocitos T este paciente fue deficiente, ya que no fueron utilizados anticuerpos monoclonales para su identificación. Es factible proponer una alteración congénita de T-facilitadores, cuantitativa y cualitativa, que permitiera, por cuadros infecciosos recurrentes, una activación policlonal de linfocitos B, con generación de complejos inmunes de tamaño intermedio, que podrían haber iniciado el daño inflamatorio en membrana sinovial (2, 15). El paciente cursó con hipergamaglobulinemia policlonal y aumentó a dos veces la cifra normal de nuestro laboratorio de IgG en suero. No es posible explicar, sin embargo, las razones por las que el fenómeno de inmunodeficiencia fue progresivo, a Enfermedad de Still entró en remisión completa cuatro años después. La asociación entre inmunodeficiencia de linfocitos T y porfiria aguda intermitente, ofrece aún mayor dificultad. En primer lugar este tipo de porfiria es más frecuente en mujeres y su sintomatología aparece generalmente entre la tercera y cuarta década de la vida (11, 7); mientras que el Síndrome de Wiskott-Aldrich es una patología de niños del sexo masculino (5). Además, la anomalía del metabolismo pirrólico se hereda con carácter dominante (3), mientras

que el Síndrome de Wiskott-Aldrich es transmitido con un carácter recesivo ligado al cromosoma X (9). Por otro lado, es difícil conectar el defecto enzimático (uroporfobilinógeno sintetasa) de la porfiria aguda intermitente (14), con el presumible defecto de glicosilación particularmente sialidación a nivel de la membrana de linfocito T en el síndrome de Wiskott-Aldrich (4, 6).

La asociación que se puede plantear será la de una inmunodeficiencia con infección por germen oportunistas, que demanda el uso profiláctico y prolongado de sulfas, en un paciente con una porfiria atente, en el que a droga desencadena una porfiria aguda intermitente (1).

Otra posibilidad a plantear como fuente desencadenante de la porfiria aguda es la sepsis urinaria (1) con la que se presentó el paciente al inicio del cuadro en su último internamiento. La alternativa de que ambos, las sulfonamidas y la sepsis urinaria en forma concomitante hayan desencadenado el cuadro, resulta atractiva, aunque meramente especulativa.

ABSTRACT

We discuss in this article a patient is whom the diagnosis of celular immunodeficiency, Acute Intermittent Porphyría and Still's disease was proposed. Anatomopathologic data is presented which contributes to confirm the diagnosis. The possible physiopathologic association between this three entities is commented. The diagnosis of Wiscott-Aldrich Syndrome is dubious given that although severe eczema, thrombocytopenia and susceptibility to opportunistic infections were observed, in this patient did not appeared according to the cronologic pattern accepted for this syndrome.

BIBLIOGRAFIA

1. Bissell DM, Porfiria In Cecil Tratado de Medicina Interna. 16 ed. México, Interamericana, 1985; 1171 -1175.
2. Haa Kenstad Ao, Mannik M. The biology of immune complexes; Auto immunity. Edited by N. Talal. New York, Academic Press. 1977; 278-360.

3. Marner HS, Schmid R: The porphyrias, in Metabolic of Interited Disease, edited by Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS. New York, Mc Graw Hill Book Co., 1972; 1087.
4. Parkman R, Remold-O'Donnell E., Kenney DM, Perrine S, Rosen FS. Surface protein abnormalities in the lymphocytes and platelets from patients with Wiscott-Aldrich Syndrome. Lancet 1981; 1387-9.
5. Perry GS, Spector ED, Schuman LM. The Wiscott-Aldrich Syndrome in the United States and Canada (1892-1979) J. Pediat. 1980; 97:72-8.
6. Remol-O'Donnell E, Kenny DM, Parkman R, Cairns L, Savage B, Rosen FS. Characterization of a human lymphocyte surface sialoglycoprotein that is a defective in Wiscott-Aldrich Syndrome. J. EXP. Med. 1984; 159:1705-23.
7. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunity to Viruses. Bacteria and Fungi in Immunology. Ed Gower Medical Publishing Ltd. 1985; 16.1-16.10.
8. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The Primary Immunodeficiencies. The New Eng. J. of Med. 1984; 311 (4):235-308.
9. Rosen FS Wedgwood RJ, Aiuti F. Primary immunodeficiency diseases: report prepared for the Who by a Scientific group on Immunodeficiency. Clin. Immunol Immunopathol. 1983; 28:450-75.
10. St Geme Jw Jr, Prince Jt, Burke BA, Good RA, Krivit W. Impaired cellular resistance to herpesvirus in Wiscott-Aldrich Syndrome. N. Eng. J. Med. 1965; 273:229-34.
11. Stein JA, Tschudy DP: Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients. Medicine (Baltimore), 1970; 49:1-16.
12. Still GF. On a form of chronic joint disease in childhood. 1897; Med. Chir. trans. 80:47-49.
13. Takemoto KK, Rabson AS, Mullarkey MR, Blaese RM, Garon CF, Nelson D. Isolation of papovavirus from brain tumor and urine of a patient with Wiscott-Aldrich Syndrome. J. Natl Cancer Inst. 1974; 53:1205-7.
14. Tschudy DP, Valsamis M, Magnussen R. Acute Intermittent Porphyria: Clinical and Selected Research Aspect. Ann Intern. Med. 1975; 83:851-864.
15. Weigle WO. Fate and biological action of antigen-antibody complexes. Adv. Immunod. 1961; 1:283-317.